



268859

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

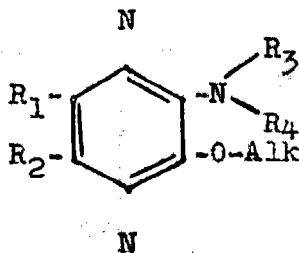
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZINA", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILAN (Italia), Largo Guido Donegani nº 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de pirazina y al procedimiento para prepararlos. Más particularmente, el objeto de este invento es una nueva clase de pirazinas que son terapéuticamente útiles y tienen la fórmula

5. general siguiente



268859

7 JUN



en la que $R_1 = o \neq R_2 = H$ o alkilo (siendo alkilo uno por lo menos de los dos substituyentes);

$R_3 = H$ o Ac;

$R_4 = H$ o $SO_2-C_6H_4-NHAc$ o $SO_2-C_6H_4-NH_2$ o

5. $SO_2-C_6H_4-NO_2$;

Ac = radical acilo de un ácido monocarboxílico alifático con un número bajo de átomos de carbono.

Alk = radical alkilo con un número bajo de átomos de carbono.

10. Los procedimientos para preparar algunas alkil- y dialkil-sulfapirazinas se conocen bien en la literatura (J. Am. Chem. Soc. 63, 1941, pág. 1929, y J. Am. Chem. Soc. 67, 1945, pag. 802), pero, en cuanto alcanza a nuestro conocimiento, no se había informado sobre la actividad antibacteriana de estos

15. compuestos. Puede asumirse que dichos nuevos productos no aparecían como un progreso técnico notable en comparación con la sulfapirazina.

Ahora la peticionaria ha descubierto que las alkil- y dialkil-sulfametoxipirazinas proporcionadas por el invento que aquí se expone, son más activas farmacológicamente que la sulfapirazina y útiles, en particular, para la terapéutica de las infecciones bacterianas causadas por estafilococos o estreptococos, pneumococos u otros agentes microbianos. Las

20. pirazinas de este invento se preparan de preferencia a partir de las correspondientes (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-cloro-2-aminopirazinas (I), por medio de una serie de reacciones que se esquematizan en la Tabla 1.

25. La 5,6-dimetil-3-cloro-2-aminopirazina (Ia) es bien conocida en la literatura (E. Schipper y A.R. Day: J. Am. Chem. Soc. 74, 1952, pág. 350).

30.

268859 7 J



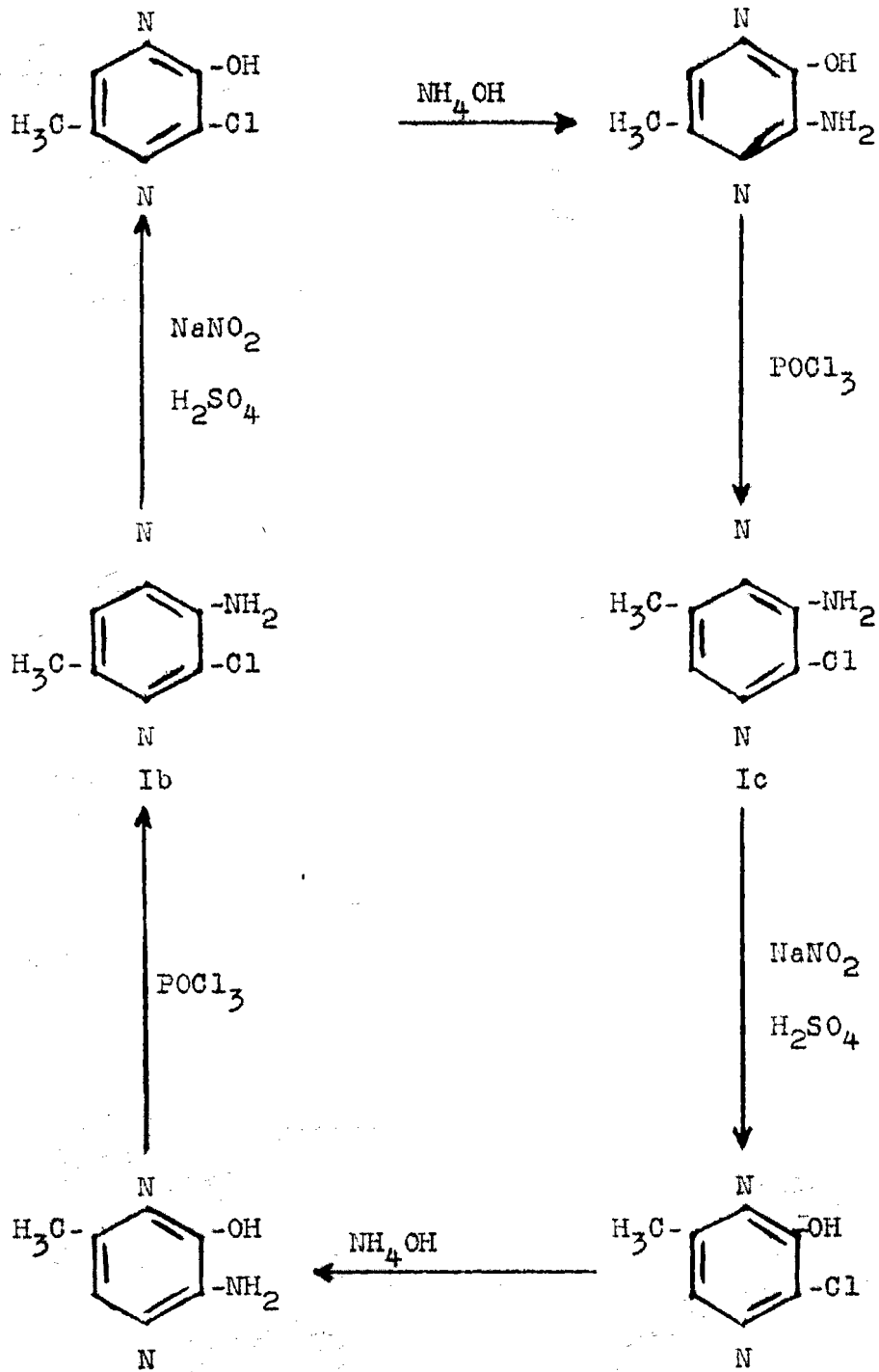
5. Le 5-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ib), de la que no se había informado todavía en cuanto alcanza a nuestro conocimiento, se ha preparado por cloración con POCl_3 , a $80-100^\circ\text{C}$ aproximadamente, y de preferencia a la temperatura del punto de ebullición, durante algunas horas, de 5-metil-5-hidroxi-2-aminopirazina (preparada según F.L. Muehlmann y A. R. Day: J. Am. Chem. Soc. 78, 1956, pág. 242).

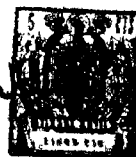
10. Le 6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic), que no se había mencionado todavía en la literatura, se ha sintetizado transformando 6-metil-3-hidroxi-2-carboxiamido-pirazina (descrita por Jones: J. Am. Chem. Soc. 71, 1949, pag. 78) en 6-metil-3-hidroxi-2-aminopirazina, por reacción de Hoffmann, con el mismo modo operatorio descrito para el derivado isómero 5-metilo (F.L. Muehlmann y A.R. Day : J. Am. Chem. Soc. 78, 1956, pag 242), y a partir de éste, por cloración con POCl_3 a unos $80-100^\circ\text{C}$, y de preferencia a temperatura del punto de ebullición durante algunas horas, se obtiene Ic.

15. La 5-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ib) puede transformarse en 6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic) isómera, y de la misma manera Ic puede convertirse en Ib mediante una serie de reacciones esquematizadas en la Tabla 2.



TABLA 2.





La conversión se lleva a cabo transformando el grupo amino en hidroxilo por disociación con nitrito sódico y un ácido inorgánico, tal como el ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico, transformando luego el grupo cloro en grupo amino empleando amoníaco acuoso concentrado bajo presión (110-130°C durante 10 a 15 horas) y substituyendo, por último, el hidroxilo por cloro mediante cloración con POCl_3 a unos 80-100° durante algunas horas.

5. Las (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-cloro-2-amino-pirazinas (I) se transforman en las correspondientes (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alcoxi-2-aminopirazinas (II) haciéndolas reaccionar con una sal alcalina de un alcohol alifático con número bajo de átomos de carbono, tal como el etilato, el metilato o el n-propilato sódicos o potásicos, en solución en el correspondiente alcohol a su temperatura de punto de ebullición o a temperaturas más elevadas, bajo presión, durante algunas horas. La reacción con metilato sódico en alcohol metílico, efectuada de preferencia bajo presión a 100-140°C durante 10 a 15 horas, da 5,6-dimetil-3-metoxi-2-amino-pirazina (IIa) a partir de Ia, así como 5-metil-3-metoxi-2-amino-pirazina (IIb) a partir de Ib y 6-metil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIc) a partir de Ic.
10. Las (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alcoxi-2-sulfanil-amidopirazinas (IV) pueden prepararse condensando las aminopirazinas II con un haluro de p-acileminobencen-sulfonilo, por ejemplo cloruro de p-acetilaminobencen-sulfonilo, o un haluro de p-nitrobencen-sulfonilo, por ejemplo el cloruro de p-nitrobencen-sulfonilo, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina o la dimetilenilina, en mezcla o no con un disolvente orgánico inerte, tal como la acetona,
15. y, por último, hidrolizando en el primer caso los derivados
- 20.

- 25.
- 30.



203853

p-acilamino III resultantes con alcalis o con ácidos o reduciendo en el segundo caso los derivados p-nitro V resultantes con hidrógeno en presencia de catalizadores adecuados, tal como 5 a 10% de paladio sobre carbón.

5. Con los modos operatorios equivalentes anteriores, puede obtenerse la 5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVa) a partir de IIa, así como la 5-metil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVb) a partir de IIb, y la 6-metil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVc) a partir de IIc.

10. Las (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-metoxi-2-(N₁-acilsulfanilamido)-pirazinas (VII) pueden prepararse por lo general a partir de las correspondientes (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-metoxi-2-(p-nitro-bencensulfonamido)-pirazinas (V) acilando en la posición N₁ con el anhídrido o el cloruro

15. de un ácido alifático monocarboxílico, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina, y reduciendo al final el grupo nitro de los derivados de N₁-acil-p-nitrobencensulfonamida resultantes con hidrógeno, en presencia de catalizadores adecuados, tales como 5 a 10% de paladio sobre carbón. Acilando los productos V con anhídrido acético en presencia de

20. piridina y reduciendo subsiguientemente el grupo nitro de los intermediarios VI con hidrógeno en presencia de 10% de paladio sobre carbón, en dioxano y a presión atmosférica, pueden obtenerse las correspondientes N₁-acetilsulfapirazinas substituídas (VII).

25.

Los nuevos derivados de sulfapirazina y de N₁-acilsulfapirazina de este invento poseen un amplio espectro de acción antibacteriana y se manifiestan sumamente eficaces en la terapéutica de las infecciones bacterianas causadas

30. por estafilococos, estreptococos o pneumococos. Los nuevos

222858

7



productos pueden administrarse tanto por vía oral como por vía subcutánea, en unidades de dosificación variables de 5 a 100 mg por Kg; los niveles hemáticos resultan terapéuticamente útiles aún después de 36 a 48 horas del inicio del tratamiento y no se han observado efectos tóxicos.

5.

Las N₁-acil-sulfapirazinas substituídas de este invento tienen la propiedad de ser insípidas, mientras que las correspondientes sulfapirazinas no aciladas en la posición N₁ son amargas. Esta propiedad resulta muy útil cuando los productos han de administrarse a los animales o a los niños.

10.

Las (5 o 6)-metil- y 5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfapirazinas y los correspondientes derivados N₁-acilo de este invento pueden emplearse farmacéuticamente en forma de polvos, pastillas, píldoras, jarabes o en mezcla con alimentos para los animales. Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener también excipientes o rellenos, y los ingredientes activos pueden emplearse asimismo en mezcla con otras sulfonamidas o con antibióticos.

15.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento sin limitarlo.

20.

E J E M P L O 1.

5-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ib) a partir de 5-metil-3-hidroxi-2-aminopirazina.

5,8 g de 5-metil-3-hidroxi-2-aminopirazina se hirven en reflujo con 30 cc de oxiclóruo fosfórico durante 4 a 5 horas. Se concentra la mezcla hasta la mitad aproximadamente del volumen inicial y se la vierte lentamente en 100 cc de agua helada, agitando. La pequeña cantidad de residuo alquitranado se filtra y luego se neutraliza la solución con amoníaco concentrado añadiendo éste lentamente y refrigerando.

30.

268859

7



La solución obtenida se extracta con cloroformo, y del extracto queda un residuo que funde a 56-62°C; rendimiento, 4,2 g (63% aproximadamente). Purificado por destilación a presión reducida, el producto funde a 65°C.

5. EJEMPLO 2.

6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic) a partir de 6-metil-3-hidroxi-2-carboxi-aminopirazina

10. La 6-metil-3-hidroxi-2-aminopirazina se prepara a partir de la 6-metil-3-hidroxi-2-carboxi-amidopirazina por reacción de Hoffmann siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el derivado isómero 5-metilo. Rendimiento, 89,5% punto de fusión $\approx > 330^{\circ}\text{C}$ (con descomposición).

15. 4 g de 6-metil-3-hidroxi-2-aminopirazina se hirven en reflujo con 200 cc de POCl_3 durante 6,5 horas y se concentra hasta mitad de volumen a presión reducida; luego se vierte la masa en 100 g de agua helada, con agitación.

El producto se neutraliza con amoníaco acuoso concentrado, añadiendo éste lentamente y refrigerando y luego se extracta con cloroformo.

20. El extracto clorofórmico da, por evaporación del disolvente, 2,5 g (55% aproximadamente) de cristales amarillentos, que funden a 112°C. Por recristalización en alcohol, el punto de fusión se remonta a 113°C.

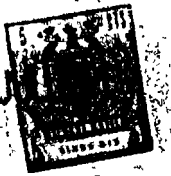
EJEMPLO 3.

25. 6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic) a partir de 5-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ib)

30. Se enfrían a $-5^{\circ}/0^{\circ}\text{C}$ 35 cc de ácido sulfúrico y se les añade lentamente, con agitación, 5,08 g de nitrito sódico. Terminada la adición de nitrito, se calienta el producto a unos 50°C hasta solución completa (aproximadamente 1'-2').

268859

7



5. Luego se le vuelve a enfriar a 0°C y se instila a la solución de ácido sulfúrico, con agitación, en el curso de 15 minutos y por medio de un embudo separador, una solución previamente preparada ajando en un mortero 8,85 g de 5-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ib) con 17 cc de ácido sulfúrico concentrado.

10. Terminada la adición, se prosigue todavía la agitación a 0°C durante 15 minutos y luego se retira el baño refrigerante y se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación se vierte la mezcla, lentamente y agitando, en 400 g de agua helada; después de enfriar, se ajusta el pH a 4 con NaOH al 40%, cuidando de que la temperatura no exceda de la ambiente. Se extracta el producto con cloroformo y se obtienen 6,3 g (70% aproximadamente) de 5-metil-3-cloro-2-hidroxi-pirazina (punto de fusión = 175°C).

15. 6 g de 5-metil-3-cloro-2-hidroxi-pirazina así preparada, junto con 50 cc de amoníaco acuoso concentrado, se cierran herméticamente en un recipiente de presión, de acero, de 100 cc, y se calienta a 125°C durante 15 horas. Se enfría la mezcla, se evapora el amónico y el sólido resultante se recoge y se lava con agua varias veces para obtener 7,4 g (70% aproximadamente) de 6-metil-3-hidroxi-2-aminopirazina (punto de fusión = >330° con descomposición). La cloración del producto en la forma descrita en el ejemplo 2 proporciona por último la 6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic).

20. De la misma manera se obtiene Ib a partir de la 6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic).

25. EJEMPLO 4.

5,6-dimetil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIa) a partir de Ia.

30. 1,05 g de sodio se disuelven en 115 cc de metanol

2688597



anhidro, protegiéndolo de la humedad con un tubo de fluoruro de calcio. Cuando la reacción está terminada, se vierte la solución en un recipiente de presión, hecho de acero (capacidad 300 cc), que contiene 7 g de 5,6-dimetil-3-cloro-2-aminopirazina (Ia). Se cierra el recipiente herméticamente y se le inmerge en un baño de aceite termorregulado a 130°C, durante 8 horas.

5.

Después de decolorar con carbón y filtrar, se evapora el producto hasta sequedad a presión reducida y el residuo cristalino se lava con agua sobre un filtro. Por último, se le deja secar al aire, para obtener 5,5 g (aproximadamente el 80%) de IIa, que funde a 118-120°C. Por recristalización en ciclohexano, el punto de fusión se remonta a 122°C.

10.

EJEMPLO 5.

5-metil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIb) a partir de Ib

15.

6 g de 5-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ib) se cierran herméticamente en un tubo de presión, de acero, que contiene una solución de 1,14 g de sodio (exceso de 20% aproximadamente) 36 cc de metanol anhidro. Se inmerge el tubo en un baño de aceite termorregulado a 130°C, durante 12 horas. Se ajusta el pH a 8-8,5 con ácido clorhídrico concentrado y luego se evapora hasta sequedad a presión reducida. El residuo se extrae con cloroformo a temperatura baja para obtener 5,4 g (93% aproximadamente) de IIb, que funde a 73-75°C.

20.

25.

El producto funde a 77-78°C cuando se le recristaliza en ciclohexano.

EJEMPLO 6.

6-metil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIc) a partir de Ic

30.

2 g de 6-metil-3-cloro-2-aminopirazina (Ic) se

268859 7



- encierran herméticamente en un recipiente de presión, hecho de acero (capacidad, 50 cc), que contiene una solución de 0,37 g de Na en 25 cc de metanol, y se calienta a 135°C durante 15 horas. Luego se decolora con carbón y se evapora hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trata por cuatro veces con 15 a 20 cc de ciclohexano hirviente, filtrado cada vez. La solución se concentra hasta pequeño volumen a presión reducida y luego se deja a temperatura baja para que se complete la cristalización. El producto cristalizado se lava por dos veces con ciclohexano y se obtienen 1,5 g (77%) de IIc, que funde a 96°C.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 7.

5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-acetaminobencensulfonamido)-pirazina (IIIa) a partir de IIa

15. 4 g de 5,6-dimetil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIa) se disuelven en 30 cc de piridina anhidra. Se enfría la solución hasta alrededor de 0°C y luego se añaden poco a poco, en 20 a 30 minutos, 6,1 g de cloruro de p-acetaminobencensulfonilo. Se deja el todo a temperatura ambiente durante 20 horas y luego a 50°C durante 15 horas. A continuación se concentra hasta una tercera parte del volumen inicial y se vierte la mezcla lentamente en 150 cc de agua helada, con agitación. Al cabo de media hora se la recoge en un filtro y se la lava repetidamente con agua, con lo que se obtienen 7,57 g (83%) de IIIa, que funde a 230-232°C.
- 20.
- 25.

Por recristalización en etanol y decoloración con carbón, se obtienen cristales blancos que funden a 233°.

E J E M P L O 8.

5-metil-3-metoxi-2-(p-acetaminobencensulfonamido)-pirazina (IIIb) a partir de IIb

30.



3,36 g de 5-metil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIb) se disuelve en 27 cc de piridina anhidra. La solución enfriada alrededor de 0°C, se añaden con agitación, en el curso de 20 a 30 minutos, 5,64 g de cloruro de p-acetaminobencensulfonilo.

5. Se deja la solución a temperatura ambiente durante 20 horas y luego a 50°C durante 15 horas. Se concentra hasta la mitad del volumen y se vierte la concentración, lentamente en 150 cc de agua helada, agitando.

10. Al cabo de 1 hora se ha terminado la cristalización; se filtra el producto y el sólido resultante se lava con agua dos o tres veces, para obtener 6,57 g (81% aproximadamente) de IIIb, que funde a 236-240°C. Por último, se recristaliza en etanol, se decolora con carbón y se lava, primeramente con agua y luego con etanol, de modo que el punto de fusión se remonte a 238°C.

15.

E J E M P L O 9.

6-metil-3-metoxi-2-(p-acetaminobencensulfonamido)-pirazina (IIIc) a partir de IIc

20. 1,4 g de 6-metil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIc) en 13 cc de piridina anhidra se tratan con 3,44 g de cloruro de p-acetaminobencensulfonilo, según el procedimiento del ejemplo 8. Se obtienen 3,2 g (93%) de IIIc, que funde a 215°C. El punto de fusión se remonta a 221°C por recristalización en etanol.

E J E M P L O 10.

25. 5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVa) a partir de IIIa

30. 3 g de 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-acetaminobencensulfonamido)-pirazina (IIIa) se hierven en reflujo con 16 cc de hidróxido sódico 2-n, durante 1 hora. Después de enfriar, se añade lentamente y con agitación ácido clorhídrico 2-n hasta que el pH es aproximadamente 6. El producto separado

7 JUN



se filtra y, después de lavarlo repetidamente con agua, da 2,3 g (87,12%) de IVa, que funde a 180°C.

5. Por recristalización en etanol y decoloración con carbón, seguido por lavado por dos veces con agua y por dos veces con etanol, el punto de fusión se remonta a 192-193°C.

E J E M P L O 11.

5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazina (Va) a partir de IIa

10. En el curso de 30 minutos 19,2 g de cloruro de p-nitrobencensulfonilo se añaden a una solución de 13,3 g de 5,6-dimetil-3-metoxi-2-aminopirazina (IIa) que se habían disuelto en 130 cc de piridina anhidra enfriada a 0°C. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente, con agitación, durante 24 horas y luego se calienta a 60°C durante 8 horas.
15. Se concentra en vacío la mezcla reaccional hasta la mitad del volumen inicial y a continuación se la vierte lentamente en 300 g de agua helada, con agitación. El producto, Va, se filtra y se lava con agua (3,43 g; rendimiento, 81%). El producto puro funde a 192°C (cristalizado en alcohol).
- 20.

E J E M P L O 12.

5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVa) a partir de Va

25. El producto Va, disuelto en dioxano, se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 10% de paladio sobre carbón. Al cabo de algunas horas la absorción de hidrógeno está terminada, y, después de filtrar el catalizador, se evapora el filtrado hasta sequedad. La cristalización del residuo en etanol da IVa, que funde a 192°-193°C.



E J E M P L O 13.

5-metil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVb) a partir de IIIb

5. Se hierve durante 1 hora una mezcla de IIIb bruta (2,7 g) e hidróxido sódico 2-n (15 cc). Después de enfriar, se añade lentamente y con agitación ácido clorhídrico 2-n hasta que el pH es de 6-6,5. El sólido obtenido se filtra y se lava con agua; rendimiento, 2,25 g (95% aproximadamente) de IVb, que funde a 220-227°C.

10. El producto se recrystaliza en etanol, se decolora con carbón y por último se le lava por dos o tres veces con agua, y luego con alcohol; el punto de fusión se remonta a 227-232°C.

15. El mismo producto (IVb) puede obtenerse también de IIB a través del intermediario Va, según el procedimiento descrito para el 5,6-dimetilo análogo en los ejemplos 11 y 12.

E J E M P L O 14.

6-metil-3-metoxi-2-sulfapirazina (IVc) a partir de IIIc

20. Se efectúa, según el procedimiento del ejemplo 13, la desacilación del compuesto IIIc hirviéndolo en reflujo en hidróxido sódico 2-n durante 1 hora y 20 minutos. 2 g del producto inicial proporcionan 1,6 g (92%) del producto IVc, que funde a 168-169°C. Por recrystalización en agua, el punto de fusión se remonta a 169,5°C. El mismo producto IVc puede obtenerse también a partir de IIC a través del intermediario Vc, según el procedimiento descrito para el 5,6-dimetilo análogo en los ejemplos 11 y 12.

25.

E J E M P L O 15.

5,6-dimetil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-p-nitrobencensulfonamido)-pirazina (VIa) a partir de Va

30.



10 g de Va se añaden a una mezcla de 20 cc de piridina junto con 9 cc de anhídrido acético. Se mantiene la solución a 95°C durante 45 minutos y luego se la vierte con agitación, en 200 g de agua helada. Se filtra el producto y se le lava con agua. Rendimiento, 11,2 g (100%) de VIa, que funde a 180-185°C. El producto puro funde a 186°C (cristalizado en alcohol).

El mismo procedimiento puede seguirse para obtener 5-metil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-p-nitrobencensulfonamido)-pirazina a partir de 5-metil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazina y para obtener 6-metil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-p-nitrobencensulfonamido)-pirazina a partir de 6-metil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazina.

E J E M P L O 16.

15. 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-sulfenamido)-pirazina (VIIa) a partir de VIa

8,5 g de VIa, disueltos en 425 cc de dioxano, se hidrogenan a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de 10% de paladio sobre carbón. La absorción de hidrógeno se termina al cabo de 24 horas; entonces se filtra el catalizador y el filtrado se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo cristaliza en metanol. Rendimiento, 7 g de VIIa, que funde a 223°C.

25. Siguiendo el mismo procedimiento se obtiene 5-metil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-sulfenamido)-pirazina a partir de 5-metil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-p-nitrobencensulfonamido)-pirazina, así como 6-metil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-sulfenamido)-pirazina a partir de 6-metil-3-metoxi-2-(N¹-acetil-p-nitrobencensulfonamido)-pirazina.

274850 7 M



N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 12108/60 del 8 de Julio de 1960:

- 5. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazina, nuevas (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alkiloxi-pirazinas de la fórmula general siguiente:



en la que $R_1 = 0 \neq R_2 = H$ o Alk (siendo alkilo uno por lo menos de los dos substituyentes);

$R_3 = H$ o Ac;

$R_4 = H$ o $SO_2C_6H_4-NHAc$ o $SO_2-C_6H_4-NH_2$
o $SO_2-C_6H_4-NO_2$;

15.

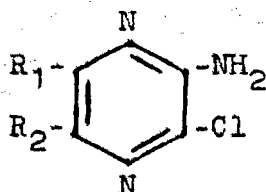
Ac = radical acilo de un ácido monocarboxílico alifático con número bajo de átomos de carbono;

Alk = radical alkilo con número bajo de átomos de carbono;

20.

caracterizado por el hecho de que la (5 o 6)-alkil- o 5,6-dialkil-3-cloro-2-amino-pirazina de la fórmula general siguiente

25.





en la que $R_1 = \text{o} \neq R_2 = \text{H}$ o Alk (siendo alkilo uno por lo menos de los dos substituyentes), y

Alk = radical alkilo con número bajo de átomos de carbono,

5. se transforma en la correspondiente (5 o 6)-alkil- o 5,6-dialkil-3-alcoxi-pirazina por reacción con una sal alcalina de un alcohol alifático con número bajo de átomos de carbono, tal como el metilato, el etilato o el n-propilato sódicos o potásicos, en solución en el alcohol correspondiente, ya sea a su punto de ebullición o a temperaturas superiores, bajo presión, durante algunas horas; de dicha (5 o 6)-alkil- o 5,6-dialkil-3-alcoxi-pirazina se obtiene la correspondiente (5 o 6)-alkil- o 5,6-dialkil-3-alcoxi-2-sulfopirazina, por condensación con un haluro de p-acilaminobencensulfonilo, por ejemplo cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo, o con un haluro de p-nitrobencensulfonilo, por ejemplo cloruro de nitrobencensulfonilo, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina o la dimetilanilina, en mezcla o no con un disolvente orgánico inerte tal como la acetona; y, en el primer caso, se hidrolizan los derivados de p-acilaminobencensulfonilamido resultante, ya sea con alcalis o con ácidos, mientras en el segundo caso se reducen los derivados de p-nitrobencensulfonilamido resultantes, por medio de hidrógeno y en presencia de catalizadores adecuados, tales como paladio sobre carbón; en tanto que se obtienen (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alcoxi-2-(N₁-acil-sulfanilamido)-pirazinas a base de las correspondientes (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alcoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazinas acilando en la posición N₁ el grupo p-nitrobencensulfonamídico con un anhídrido o un cloruro de un ácido alifático monocarboxílico provisto de un
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

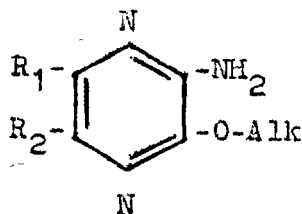
2638597



número bajo de átomos de carbono, tales como el anhídrido o el cloruro del ácido acético, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina, y reduciendo subsiguientemente el grupo nitro de los derivados N₁-acil-p-nitrobencensulfonamido correspondientes con hidrógeno, en presencia de catalizadores adecuados, tales como paladio sobre carbón.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que para obtener las nuevas (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alkiloxipirazinas de la fórmula general siguiente:

10.



15. en la que R₁ = o ≠ R₂ = H o Alk (siendo alkilo uno por lo menos de los dos substituyentes) y

Alk = radical alkilo con número bajo de átomos de carbono,

20. caracterizado por el hecho de que las correspondientes (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-cloro-2-aminopirazinas se hacen reaccionar con una sal alcalina de un alcohol alifático con número bajo de átomos de carbono, tal como el metilato, el etilato o el n-propilato sódicos o potásicos, en solución en el alcohol correspondiente, ya sea a la temperatura de su punto de ebullición o a temperaturas más elevadas, de preferencia a 110-140°C, bajo presión, durante

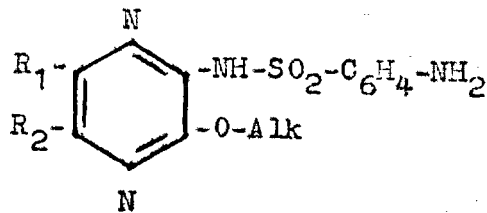
25. algunas horas, de preferencia de 5 a 15 horas.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que para obtener las nuevas (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-

258859



alkiloxi-2-sulfopirazinas de la fórmula general siguiente



5.

en la que $\text{R}_1 = \text{o} \neq \text{R}_2 = \text{H}$ o Alk (siendo alkilo uno por lo menos de los dos substituyentes) y

Alk = radical alkilo con número bajo de átomos de carbono,

10.

caracterizado por el hecho de que las correspondientes (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alkiloxi-2-aminopirazinas se condensan con un haluro de p-acilaminobencensulfonilo, por ejemplo el cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo, o con un cloruro de p-nitrobencensulfonilo, por ejemplo el cloruro de p-nitrobencensulfonilo, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina o la dimetilánilina,, en mezcla o no con un disolvente orgánico inerte, tal como la acetona, a temperatura entre 0° y 50°C , durante 5 a 15 horas; y en el primer caso se hidrolizan los derivados de p-acilaminobencensulfonilamido

15.

resultantes con álcalis, de preferencia hidróxido sódico acuoso al 5 a 10%, a temperatura de ebullición, o con ácidos, y en el segundo caso se reducen los derivados resultantes de p-nitrobencensulfonilamido con hidrógeno, en presencia de catalizadores, de preferencia 5 a 10% de paladio sobre carbón,

20.

durante algunas horas, de preferencia a temperatura ambiente y con presión atmosférica.

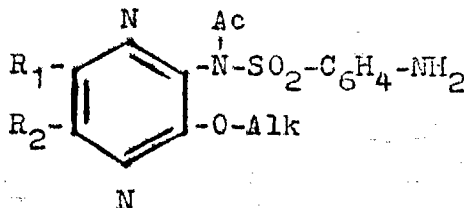
25.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que para obtener las nuevas (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alcoksi-

2688597



2-(N₁-acil-sulfonamido)-pirazinas de la fórmula general siguiente



5.

en la que R₁ = o ≠ R₂ = H o alkilo (siendo alkilo uno por lo menos de los dos substituyentes),

Ac = radical acilo de un ácido monocarboxílico alifático con número bajo de átomos de carbono, y

10.

Alk = radical alkilo con número bajo de átomos de carbono,

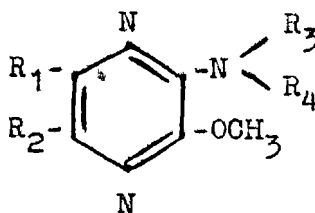
caracterizado por el hecho de que las (5 o 6)-alkil- y 5,6-dialkil-3-alcoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazinas correspondientes se acilan en la posición N₁ del grupo p-nitrobencensulfonamido con un anhídrido o un cloruro de un ácido monocarboxílico alifático de bajo número de átomos de carbono, tales como el anhídrido o el cloruro del ácido acético, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina, y a continuación se reduce el grupo nitro de los derivados correspondientes de N₁-acil-p-nitrobencensulfonamido con hidrógeno, en presencia de catalizadores adecuados, tales como paladio sobre carbón.

15.

20.

25.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que para obtener las (5 o 6)-metil o 5,6-dimetil-3-metoxi-pirazinas de la fórmula general siguiente



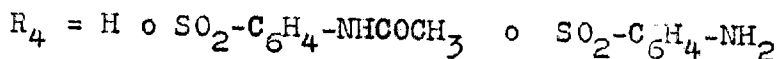
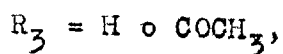
30.

268859

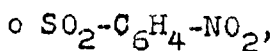
7 JUL



en la que $R_1 = \text{o} \neq R_2 = \text{H o CH}_3$ (siendo metilo uno por lo menos de los dos substituyentes),



5.



caracterizado por el hecho de que las (5 o 6)-metil- y 5,6-dimetil-3-cloro-2-aminopirazinas de partida se convierten en las correspondientes (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-aminopirazinas por reacción con metilato sódico

10.

o potásico en alcohol metílico, de preferencia bajo presión y a 110-140°C durante 8 a 15 horas, y de ellas, condensando con cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo o con cloruro de p-nitrobencensulfonilo, en presencia de piridina, en mezcla o no con acetona, y a continuación hidrolizando, en

15.

el primer caso, las (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-acetilaminobencensulfonamido)-pirazinas resultantes con hidróxido sódico acuoso al 5 a 10%, a temperatura de ebullición, durante algunas horas, mientras en el segundo caso se

20.

reduce el grupo nitro de las (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazinas resultantes, en solución dioxánica, con hidrógeno y en presencia de catalizadores, tales como 5 a 10% de paladio sobre carbón, durante algunas horas, se aislan las (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfopirazinas; en tanto que las (5 o 6)-metil-

25.

o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(N₁-acetil-sulfonamido)-pirazinas se obtienen acilando en la posición N₁ del grupo p-nitrobencensulfonamido de las (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazinas con anhídrido o cloruro de ácido acético, en presencia de aminas terciarias, tales

30.

como la piridina, e hidrogenando los derivados resultantes

268859

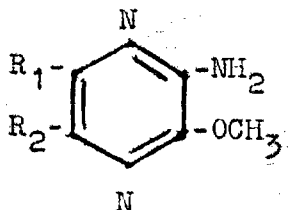
7



de N₁-acetil-p-nitrobenzensulfonamido en un disolvente inerte, tal como el dioxano, de preferencia a temperatura ambiente y presión atmosférica, en presencia de catalizadores tales como 5 a 10% de paladio sobre carbón.

5.

6. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que para obtener (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-amino-pirazina de la fórmula general siguiente



10.

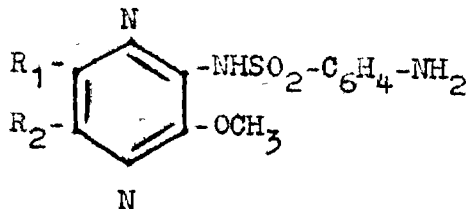
en la que R₁ = o ≠ R₂ = H o CH₃ (siendo metilo uno por lo menos de los dos substituyentes),

15.

caracterizado por el hecho de que la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-cloro-sulfopirazina se hace reaccionar con metilato potásico o sódico en alcohol metílico, de preferencia bajo presión y a 110°-140°C durante 8 a 15 horas.

20.

7. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que para obtener la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfopirazina de la fórmula general siguiente



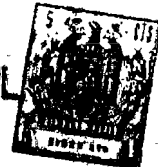
25.

en la que R₁ = o ≠ R₂ = H o CH₃ (siendo metilo uno por lo menos de los dos substituyentes),

30.

caracterizado por el hecho de que la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-aminopirazina se condensa con cloruro de p-ace-

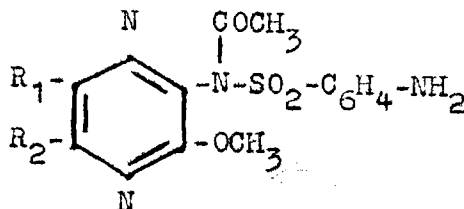
7 JUL



268859

5. tilaminobencensulfonilo o con cloruro de p-nitrobencensulfonilo, en presencia de piridina, en mezcla o no con acetona, y a continuación se hidroliza, en el primer caso, la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-acetilaminobencensulfonamido)-pirazina resultante con hidróxido sódico acuoso al 5 a 10%, a temperatura de ebullición, durante algunas horas, mientras en el segundo caso se reduce el grupo nitro de la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazina resultante, en solución dioxánica, con hidrógeno en presencia de catalizadores, tales como 5 a 10% de paladio sobre carbón, durante algunas horas, y por último se aísla la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-sulfopirazina.
- 10.

8. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que para obtener la (5 o 6)-metil o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(N₁-acetil-sulfanilamido)-pirazina de la fórmula general siguiente
- 15.



20. en la que R₁ = o ≠ R₂ = H o CH₃ (siendo metilo uno por lo menos de los dos substituyentes), caracterizado por el hecho de que la (5 o 6)-metil- o 5,6-dimetil-3-metoxi-2-(p-nitrobencensulfonamido)-pirazina se aísla en la posición N₁ del grupo p-nitrobencensulfonamido con anhídrido o cloruro de ácido acético, en presencia de aminas terciarias, tales como la piridina, y el derivado N₁-acetil-p-nitrobencensulfonamido resultante se hidrogena en solución dioxánica, de preferencia a temperatura ambiente y con presión atmosférica, en presencia de catalizadores adecuados, tales
- 25.
- 30.

26885



como 5 a 10% de paladio sobre carbón.

9. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de pirazina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veinticinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de Julio de 1961.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p. a.

J/IME ISERN MINALLES

P. P.



tr:sb
R/rm.